

Aus der Abteilung für Sanität EMD (Oberfeldarzt: Oberstbrigadier H. Meuli)
und der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. O. Gsell)

Schutzimpfung gegen Adenovirusinfektionen
Beobachtungen in schweizerischen Rekrutenschulen 1958

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
HANS MÄDER
von Baden/Aargau

1958
—

~~1959~~
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546715_0077

Aus der Abteilung für Sanität EMD (Oberfeldarzt: Oberstbrigadier H. Meuli)
und der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. O. Gsell)

Schutzimpfung gegen Adenovirusinfektionen
Beobachtungen in schweizerischen Rekrutenschulen 1958

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
HANS MÄDER
von Baden/Aargau



1959
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Dr. *O. Gsell*

Tag der Promotion: 5. Dezember 1958

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
89. Jahrgang 1959, Nr. 12, Seite 315

Die Arbeit gibt eine Uebersicht über die Besonderheiten der Adenovirusinfektionen und deren Verhütung durch prophylaktische Vaccination. Es werden die eigenen Erfahrungen mit der Schutzimpfung gegen Adenovirus in drei schweizerischen Rekrutenschulen im Jahre 1958 geschildert.

I. Die Infektion durch die Adenovirusgruppe

1. Entdeckung und Namengebung

Im Jahre 1953 beobachteten *Rowe, Huebner, Gilmore, Parrot* und *Ward* in 33 von 53 Gewebskulturen von kindlichen Tonsillen (62%) nach 8–28 Tagen eine spontane Degeneration der Zellen, die innert 7–10 Tagen zu einer Nekrose des Verbandes führte. Im Nährmedium solcher Kulturen fand sich ein Agens, das sich auf weitere Gewebskulturen übertragen ließ und das besonders in Hela-Zellen einen cytopathogenen Effekt hervorrief. Es wurde vorerst als «Adenoid Degeneration Agent» (AD-Agent) bezeichnet. 1954 erstatteten *Hilleman* und *Werner* einen Bericht über eine «Acute Respiratory Disease» (ARD) in einer Rekruteneinheit. Die Bezeichnung ARD wurde in den USA während des zweiten Weltkrieges für ungeklärte Infekte der oberen Luftwege gebraucht, worunter sowohl «Severe Common Cold» (SCC), «Upper Respiratory Illness» (URI) als auch die sogenannte «Primary Atypical Pneumonia» (PAP), bei denen keine ätiologische Erklärung vorhanden war, fielen. *Hilleman* und *Werner* fanden in dieser Epidemie 1954 Lungeninfiltrate ohne nachweisbare Kälte- und MG-Streptokokken-Agglutinine, doch konnten sie aus dem Rachenspülwasser mehrerer Patienten ein Virus isolieren (in Hela-Zellen), das sie RJ 67 nannten und das, wie eine Arbeit von *Huebner, Rowe, Ward*,

Parrot und *Bell* zeigte, identisch mit dem Virus von *Rowe* u. Mitarb. war.

Die durch die beiden Forschergruppen unabhängig voneinander entdeckte Virusgruppe wurde in den folgenden Jahren bei Krankheiten mit verschiedenen klinischen Symptomen gefunden, die ihrerseits verschiedene Bezeichnungen führten, so:

APC = Adeno-pharyngeal-conjunctivales Fieber
RI = Respiratory illness
AD = Adenoid degeneration
PCF = Pharyngo-conjunctival fever
ARD = Acute respiratory disease
EC = Epidemic Conjunctivitis

Alle diese verschiedenen Namen wurden 1956 einheitlich unter der Bezeichnung der Krankheiten durch die *Adenovirusgruppe* zusammengefaßt.

2. Mikrobiologische Viruszeichen

Die Adenovirusgruppe erwies sich als eine Virusart mit verschiedenen, zur Zeit 18, menschlichen Serotypen, welche einen cytopathogenen Effekt nur auf Säugetierzellen haben.

Sie produzieren im Uebermaß Milchsäure, sind im Zellkern lokalisiert und lassen sich kristalloid als basophile Einschlüsse dort nachweisen. Sie zeigen Resistenz gegenüber Antibiotica (Penicillin, Streptomycin, Tetrazykline) und Aether, sind hitzelabil, filtrierbar und weisen eine Größe in der Zelle von $65\text{ m}\mu$, in reiner Darstellung von $80\text{--}120\text{ m}\mu$ auf. Die Adenoviren haben ein gemeinsames, lösliches, komplementbindendes Gruppenantigen. Sie lassen sich durch die Neutralisationstests mit Immunsereen in verschiedene Typen differenzieren.

Die Erkennung der Adenoviren beruht auf den biologischen Eigenschaften des Biotypus, dem gemeinsamen, komplementbindenden Antigen aller Serotypen und der Typisierung durch den Neutralisationstest mit typspezifischem Kaninchenserum.

3. Die Adenovirusinfektion

Es wurden verschiedene Krankheitsbilder für die einzelnen Serotypen festgestellt, und zwar:

von Typ 3 : Pharyngo-conjunctivales Fieber
(besonders beim Kind)
von Typen 4, 7, 8: ARD bzw. infektiöse Viruspneumonie
von Typen 6, 10 : Follikuläre Conjunctivitis
von Typ 8 : Epidemische Keratoconjunctivitis

Diese Feststellungen basieren nicht nur auf der Beobachtung von Krankheitsfällen, sondern wurden auch experimentell an freiwilligen Versuchspersonen nachgewiesen.

Auffallend war eine gewisse *Altersabhängigkeit* in der Verbreitung der verschiedenen Typen. So stellte man bei großen Reihenuntersuchungen fest, daß bei *Kindern* vor allem die Antikörper gegen die Typen 1 und 2, bei jungen Erwachsenen gegen die Typen 1, 2,

3 und 5 vorhanden waren. Die Typen 4 und 7 sind bei Kindern selten.

Die drei Typen 1, 2 und 5 zusammen machen mehr als 90% aller Isolationen aus.

Beim Studium von Epidemien unter der *erwachsenen* Bevölkerung dominierten die Typen 3 und 7, während bei Untersuchungen in Rekrutenschulen der amerikanischen Armee die Typen 4 und 7 gefunden wurden.

Untersuchungen von Kinderseren in Washington (*Huebner*) zeigten bei schon 3jährigen Kindern einen eindeutigen Antikörpergehalt wiederum speziell gegen die Typen 1, 2 und 5. Auch waren bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren Rachenabstriche, jede Woche einmal gemacht, sehr oft positiv (vor allem bei Typ 3, 2 und 1) und korrespondierten absolut mit den Resultaten der serologischen Untersuchungen.

Als Beispiele seien angeführt: Während einer Jahresperiode von Juli 1955 bis Juli 1956 wurden von *Huebner* u. Mitarb. 2066 Rachenabstriche gemacht; davon waren 219 positiv, also ein Prozentsatz von 11%. Der Typ 3 war der am häufigsten aufgetretene, dann folgten Typ 2 und 1. Ganz selten wurden noch die Typen 10 und 13 isoliert.

Bell, Takemoto und Philipp haben 18 000 Personen, die an einer ARD erkrankt waren, untersucht und Abstriche gemacht. Sie fanden die Typen 1, 2, 3 und 5, und zwar in 80% aller febrilen Erkrankungen bei den Kindern dieses Patientenguts.

Zusammenfassend läßt sich folgendes über die Altersverteilung der Adenovirustypen sagen: Die *Typen 1, 2 und 5* finden sich hauptsächlich bei *Säuglingen und Kleinkindern*, der *Typ 3* sowohl bei *Kindern wie bei Erwachsenen*. Die *Typen 4 und 7* sind als Erreger bei *jungen Erwachsenen* vorhanden, besonders epidemisch bei den Rekruten und sporadisch bei den Erwachsenen wie bei Adoleszenten. Dem *Typus 6* ist man nur *selten* begegnet, doch sei hier angeführt, daß man bei niederem Titer den Antikörper sehr wohl gefunden hat, nicht aber bei höherem. Man nimmt an, daß dies durch ein Hinübergreifen der heterotopisch neutralisierenden Antikörperantworten anderer Virusarten bedingt ist. Die Typen 8 und 13 wurden in Amerika isoliert, doch sind sie in den letzten Jahren nicht mehr gefunden worden.

Ferner besteht eine gewisse *geographische Abhängigkeit* im Vorkommen der einzelnen Typen. In Nordamerika sind die Typen 1, 2, 3, in Japan der Typ 8, in England der Typ 7, in Verbindung mit Ausbrüchen eines Pharyngo-conjunctival-Fiebers, vorgekommen. Typus 14 wurde isoliert bei niederländischen Rekruten, die an einer ARD erkrankten (*Van der Veen und Kok*). Die Typen 15 und 17 wurden aus Bindehautsekret von Personen mit einer Conjunctivitis, anfänglich dem Trachom gleichend, isoliert, und zwar in Saudi-Arabien (*Sage und Suie*).

Die ersten *epidemiologischen Erkenntnisse* wurden bei amerikanischen *Rekruten* gemacht (*Hilleman*). Die Erkrankungen häuften sich vor allem in den Wintermonaten und in den ersten zwei Monaten der Schule. Man stellte fest, daß von 10 ins Spital eingewiesenen Fällen, 9 wegen einer akuten respiratorischen Erkrankung eingewiesen wurden. Die Erkrankungshäufigkeit war dagegen bei Rekruten, die das Basistraining hinter sich hatten und sich deshalb schon ans militärische Leben gewöhnt hatten, viel seltener. Die Ausbruchsart war explosiv und erreichte die Spitze in der 3. Woche. Zwei Beispiele aus der amerikanischen Literatur seien hier angeführt (*Hilleman*):

Von 100 Soldaten sind während der ersten 8 Wochen 80 erkrankt (= 80%), 40 davon hatten eine milde Krankheit oder eine inapparente Infektion. Wiederum 40 hatten die klinischen Symptome der ARD, 20 von diesen waren milde Fälle, die restlichen 20 waren schwer krank und benötigten Spitalpflege. Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungen *in den Sommer-schulen*, in denen nur 10% erkrankten, doch blieb das Zahlenverhältnis zwischen schweren und leichten Fällen das gleiche.

Eine weitere Untersuchung von *Hilleman* zeigte nachstehendes Resultat: Von 10 000 an einer *respiratorischen Erkrankung erkrankten Rekruten* in der Zeitspanne vom *Juni 1954 bis Mai 1955* konnten 6000 auf Adenovirusinfektion zurückgeführt werden, was 60% ausmacht. Der Hauptanfall von Kranken war in den Monaten Dezember bis März. Es läßt sich allgemein sagen, daß von allen ausgebildeten Rekruten 10% eine durch die Adenovirusgruppe hervorgerufene respiratorische Erkrankung durchmachten, die sie zur *Hospitalisierung* zwang. Das Fieber dauerte durchschnittlich 5–6 Tage und hatte einen Mittelwert von 38° C. Bei 15% der Befallenen trat als Komplikation eine Lungenentzündung auf. Der durchschnittliche Spitalaufenthalt dauerte 8–12 Tage.

Nimmt man willkürlich eine Dauer von 8 Tagen an, so gingen pro Ausbildungsjahr rund 45 000 Tage verloren. Die Gesamtkosten, die der *amerikanischen Armee* durch die nötige *Spitalpflege* der Erkrankten entstanden, betrugen rund 9 Millionen Dollar.

Die Entdeckung der Adenovirusgruppe hat in den 4 seither vergangenen Jahren in den verschiedensten Ländern zur Auffindung solcher Infektionen geführt, wobei wir hier nur einige wesentliche Arbeiten nennen:

USA: Außer den bereits genannten und den später bei den Vaccinationsversuchen erwähnten Arbeiten sei hingewiesen auf die Mitteilungen von *Sobel* über das *Pharyngo-Conjunctival-Fieber* in einem *Knabenlager bei Chicago* 1955 mit Isolierung von Typ 3. Es wurden weit mehr junge Personen als ältere erfaßt, so von den Knaben 62%, von den Führern nur 10%. In einer leichteren «Vorläufer-Epidemie» erkrankten 36% der Knaben und 16% der jungen Erwachsenen an einer leichten Pharyngitis. *Van Horne* berichtet über eine *familiäre Endemie* dieses *Pharyngo-Conjunctival-Fiebers* mit Typ 3 in Chicago. Es waren 6 der 7 Familienmitglieder befallen, davon 5 Kinder von 1–14 Jahren. Nur ein 2jähriger Knabe blieb verschont und zeigte auch keine Antikörpertiter. Letzteres war auch bei den leicht erkrankten Eltern der

Fall. Nach 7 Monaten waren die komplementfixierenden Antikörper wieder verschwunden, während die typenspezifischen Neutralisationstiter noch erhöht blieben.

Canada: Ormsby stellte 1955 eine Conjunctivitisepidemie in Ontario fest, wobei namentlich Besucher eines bestimmten Schwimmbades befallen wurden.

England: Eine Pharyngoconjunctivitis-Epidemie wurde ebenfalls im Sommer 1955 in verschiedenen Schulen gefunden. Andrewes, Kendall, Kiddle und Tuck isolierten Typ 3 50mal. Typ 1 und Typ 14 je einmal. Wiederum wurden die jüngeren Schüler häufiger von der Krankheit befallen als die älteren. Zaiman und Balducci konnten aus Adenoiden und Tonsillen von 18 Patienten 8mal Adenoviren züchten. 1956 fand Tyrell in 303 untersuchten Sera von Schulkindern, Militär- und Zivilpersonen mit akuten respiratorischen Krankheiten 42mal (= 14%) positive Komplementbindungsreaktion auf Adenoviren. MacDonald, Andrewes u. Mitarb. fanden unter Militärpersonen der R.A.F. 1955–1956 von 281 Rekrutensera 26% positiv auf Adenovirus und nur 5% positiv auf Influenza-A. Unter 397 Sera von Offiziersschülern (Kadetten) waren nur 12 (= 3%) positiv, auf Influenza-A 4%. Bei den ausexerzierten Truppen wurden aus 1015 Sera nur 44 (= 4%) positive Tests auf Adenovirus und 14% auf Influenza-A festgestellt. Bei Rekruten konnten 52 Adenovirusstämme isoliert werden, 35 typisiert, alle zu Typ 7 gehörend.

Besonders stark war der Erkrankungsanfall in den Monaten Februar bis April, wobei 10% der Bestände pro Monat erkrankten, die Hälfte davon eindeutig nachweisbare Adenovirusinfektion. Im Winter 1956/57 fehlten dagegen solche Adenoviruserkrankungen in den Rekruteneinheiten. Es wurden von 1110 Halsabstrichen nur 4 Adenoviren isoliert, 3mal Typ 3, 1mal Typ 4. Jetzt überwogen ganz die Influenza-A-Infektionen. 1958 beschrieben Bennet und MacDonald eine Adenovirus-Augeninfektion mit 76 genau untersuchten Fällen, wobei von 8 isolierten Adenovirusstämmen 5 dem Typ 8, je einer den Typen 1, 10 und 11 zugehörten. Neben der generalisierten Conjunctivitis wurden auch Fälle von Keratitis festgestellt. Curcio u. Mitarb. isolierten von 50 operierten Kindern 12 Stämme, 8mal Typ 2, 5mal Typ 5, 1mal Typ 1. Unter 520 Seren von Personen mit akuter respiratorischer Erkrankung gaben nur 12 eindeutige Komplementbindungstiter, 4 nur wahrscheinliche Teste.

Deutschland: In Hamburg trat von Juli bis September 1955 mit Nachläufern bis Februar 1956 eine Epidemie eines Adenoconjunctivalfiebers auf, welches ca. 3000 Personen betraf (Mumme, Breckhoff, Glander u. Mitarb.). Lippelt veranlaßte Antikörperbestimmungen durch Henle in USA mit positivem Resultat auf Typ 3. Bei Keratoconjunctivitis fanden Vivell, Deibel, Buhn und Zintz bei 27 erwachsenen Personen positive Komplementbindung. Neutralisierende Antikörper auf Typ 8 konnten in 15 von 16 dieser Patienten durch Jawetz nachgewiesen werden. Bei Untersuchung von Kindern fanden Vivell u. Mitarb. vom 6. Lebensmonat an positive Antikörpertiter, welche mit zunehmendem Alter wieder verschwanden (Komplementbindung), so daß die Annahme berechtigt erscheint, die meisten Adenovirusinfektionen seien im Kleinkindesalter inapparent abgelaufen.

Frankreich: Sohier und Beusimon isolierten einen Adenovirusstamm Typ 7 bei einem Patienten mit Tonsillitis, Lungeninfiltrat und Hepatosplenomegalie.

Schweiz: Retrospektiv hat Gsell eine 1952 in einem Kinderheim aufgetretene Epidemie, die auch Erkrankungen im zugehörigen Dorf bedingte, als Adenovirusinfektion klinisch gedeutet. Die 28 Fälle zeigten die Trias:

akutes Fieber, Pharyngitis, Conjunctivitis – oft mit lokaler Lymphadenitis und belegter Zunge, stets mit gutartigem Verlauf. *Löffler, Spengler, Riva* u. Mitarb. konnten 1956 in zwei Rekrutenschulen bei 24 Personen mit Lungeninfiltraten serologisch positive Komplementbindungstiter auf Adenovirus finden, und zwar bei 19 (= 79%) der Fälle Titer zwischen 1:32 und 1:512. Von 100 gesunden Kontrollpersonen zeigten 35% erhöhte Titer von 1:32 und mehr. *Spengler, Riva* und *Löffler* haben dann im epidemiearmen Winter 1956/57 Fälle von nicht-bakteriellen Lungeninfiltraten auf das Vorhandensein von Adenovirusantikörpern geprüft mit positivem Resultat in 6 Fällen. Von 115 Sera von Patienten mit abakterieller, wahrscheinlich virusbedingter Pneumonie, die in das Hygiene-Institut Bern eingesandt worden waren, ergaben 20 hohe Titer auf Adenovirus. Von 240 Sera, die bei Rekruten anlässlich der Eintrittsmusterung entnommen wurden, waren 30% positiv mit Titern zwischen 1:16 und 1:64. *Wiesmann* isolierte im Frühjahr 1958 in 40 Fällen Adenoviren, 20mal bei Rekruten, wobei Personen mit Pneumonien oft auch eine positive Ornithose-Komplementbindungsreaktion zeigten.

Aus all den Erhebungen geht hervor, daß sowohl in Nordamerika wie in Europa Adenovirusinfektionen, namentlich bei Jugendlichen, nicht selten vorkommen, sobald virologisch oder serologisch darauf untersucht wird.

4. Vorbeugung der Adenovirusinfektionen

Die Herstellung einer wirksamen Vaccine gegen Adenovirusinfektionen wurde durch die jährlich wiederkehrenden Epidemien in amerikanischen Rekrutenschulen dringend postuliert. 1957 konnten *Hilleman, Warfield, Anderson* und *Werner* über eine solche Vaccine und ihre Herkunft erstmals berichten. Seither sind fabrikmäßig hergestellte Vaccinen in den Handel gekommen.

a) *Vaccine-Herstellung.* – Zur Herstellung einer Vaccine brauchte man Viruskulturen auf Affennierenzellen. Da es aber nicht gelang, die Viren aus Rachenabstrichen direkt auf Affennierenzellen zu züchten, mußten sie vorher an Affennierenzellen adaptiert werden. Dies wurde erreicht durch mehrere Passagen auf menschlichem Amnionepithel.

Die Viren wurden direkt von den Abstrichen auf menschliches Amnionepithel gebracht, das in einem 2%igen hydrolisierten, mit Trypsin angereicherten Kälberserumnährmedium lag. Am 9. Tage trat dann eine Zelldegeneration auf. Ohne Schwierigkeiten konnten die zerriebenen Kulturen auf ein neues Amnionepithel übertragen werden. Nach der 6. Amnionzellpassage waren die Viren an die Affennierenzellen adaptiert. Sie konnten nun von einer Affennierenzellkultur durch Zerreibung auf die andere übertragen werden. Die Affennierenzellen mußten natürlich frei sein von eigenen zelldegenerierenden Viren. Um dies zu prüfen, wurden die Zellen 10–12 Tage lang jeden Tag auf cytopathologische Erscheinungen untersucht. Zeigten sich keine solchen Effekte, so wurden die Zellen verwendet. Sehr gut gelang die Züchtung von Adenovirusstämmen auf Hela-Zellen, doch hat man eine Verwendung solcher Zellen zur Impfstoffherstellung aus Sicherheitsgründen

abgelehnt. Um das Wachstum von Bakterien zu verhindern, wurden den Kulturen 50 E Penicillin und 50 mg Streptomycin zugefügt.

b) *Inaktivierung der Infektiosität der in der Vaccine gebrauchten Adenoviren.* – Um dies zu erreichen, wurden die Viruskulturen verschieden lang in einer 1:4 konzentrierten Formalinlösung gelassen. Nachher wurden die Kulturen zu menschlichen Amnionepithelzellen zugefügt, um die zellzerstörende Eigenschaft der Viren zu prüfen. 3 Tage der Formalineinwirkung genügten nicht; erst nach 4 Tagen zeigten die Amnionepithelzellen keine Veränderung mehr. Versuche, die Infektiosität durch Hitze abzutöten, mißlangen. Für den menschlichen Gebrauch der Vaccine wurden aber noch strengere Sicherheitsfaktoren gefordert, und man dehnte die Formalineinwirkung auf 6 Tage aus.

c) *Die Wirksamkeit der Vaccine.* – Diese wurde zuerst an *Meerschweinchen* geprüft. Nach intramuskulärer Vaccination wurden die Meerschweinchenserum auf komplementfixierende sowie auf neutralisierende Antikörper geprüft. Das zur Prüfung verwendete Antigen wurde aus Hela-Zellkulturen gewonnen. Die ersten Versuche zeigten eine schlechte Antikörperproduktion, denn von insgesamt 13 geimpften Tieren reagierten nur 3. Die Antikörperproduktion stieg rasch an durch Zugabe von Mineralöl.

Die Antikörperantwort *beim Menschen* wurde zum ersten Mal an 4 Versuchspersonen getestet. Alle vier reagierten positiv. Sie bildeten sowohl gruppenspezifische wie auch gegen die eingepflichten Typen neutralisierende Antikörper. Vorerst wurde eine *bivalente Vaccine* hergestellt, die die beiden Typen 4 und 7 enthielt. Die Vaccine hatte einen guten antigenen Effekt, wie an den ersten Freiwilligen bewiesen wurde. Es wurden Titer erreicht bis 1:128 mit Höchststand (gegen diese beiden Typen) in der 2. Woche und langsamem Rückgang in den darauffolgenden Wochen.

Eine Eigenart war besonders auffallend. Obwohl die Vaccine nur zwei Typen enthielt, hatten die Freiwilligen in ihrem Serum außer gegen die homologen Typen 4 und 7 auch gegen den heterologen Typ 3 Antikörper gebildet. Es wurde ferner festgestellt, daß die Resultate die gleichen sind, ob die Leute 1mal, 2mal oder sogar 3mal geimpft wurden. Der Antikörpertiter konnte durch wiederholte Vaccination nicht erhöht werden. Die übliche Applikationsart war intramuskulär, die beste Dosis 1 cm³, wobei auch eine höhere Dosis den Titer nicht stärker beeinflussen konnte. Der jeweils niedere Titer gegen das komplementfixierende Antigen ist von geringer Bedeutung. Dieser Antikörper scheint gegen das lösliche Gruppenantigen gerichtet zu sein und wäre somit nicht direkt beteiligt an der Immunisierung.

Die ersten Großversuche stammen aus dem Jahre 1956 (*Hilleman*) (Tab. 1). Im *Fort Dix* in Amerika wurden blindlings 624 Soldaten aus 6 neugebildeten Kompanien ausgewählt. Die Hälfte der Männer

Tabelle 1

Ueberblick der Bewertung der Impfung mit bivalenter Adenovirusvaccine in Fort Dix 1956 (Hilleman 1957)

Gruppe	Krankenhausaufnahmen wegen akuter respiratorischer Krankheiten					
	Adenovirusfälle allein			alle Ursachen		
	Zahl	Befalls- rate %	Verhältnis Geimpfte/ Kontrollen	Zahl	Befalls- rate %	Verhältnis Geimpfte/ Kontrollen
Geimpfte (311)	1	0,3	1 : 61	14	4,5	1 : 1,5
Kontrollen (313)	61	19,5	98% Reduk- tion bei Geimpften	74	23,6	81% Reduk- tion bei Geimpften

wurde mit der *bivalenten* Vaccine geimpft, die andere diente zur Kontrolle. Die Wirksamkeit der Vaccine einerseits auf die Verhütung respiratorischer Erkrankungen aller Ursachen, andererseits auf die serologisch erwiesenen Adenovirusinfektionen wurde geprüft. Zur Zeit der Bestimmung hatten 78% der wegen respiratorischer Erkrankungen eingewiesenen Soldaten Adenoviruserkrankungen. Die Erkrankungshäufigkeit in der 1. Woche nach der Impfung war für Geimpfte wie für Nichtgeimpfte die gleiche. Dann zeigte sich jedoch ein *starker Abfall der Erkrankungs-*

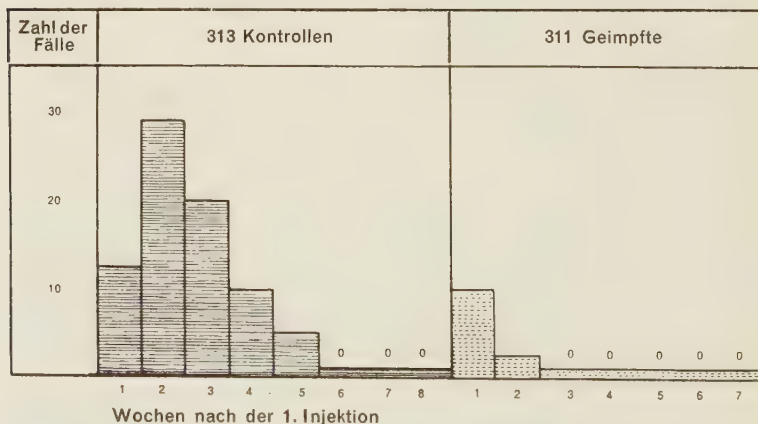


Abb. 1. Krankenhausfälle akuter respiratorischer Erkrankungen durch Adenovirus in Fort Dix 1956, aufgeführt nach Kontrollen und Impfgruppen pro Woche nach 1. Injektion.

fälle bei den Geimpften im Vergleich zu den Nichtgeimpften. Das Verhältnis war 1:28. Dies ergibt nach der 2. Woche ein positives Resultat von 98% zu Gunsten der Vaccine. Nach der 5. Woche nahmen die Neuerkrankungen bei den Nichtgeimpften ebenfalls stark ab (Abb. 1).

Bell u. Mitarb. berichten über die Anwendung einer Tripelvaccine in einer Marine-Rekrutenschule im Jahre 1956. Die Tripelvaccine enthielt die Typen 3, 4 und 7 (Tab. 2).

Tabelle 2

Ueberblick der Bewertung von trivalenter Adenovirusvaccination (Typen 3, 4 und 7) in Great Lakes, Illinois (Bell und Mitarb. 1956)

Gruppe	Febrile nicht-hospitalisierte sowie im Spital aufgenommene Fälle akuter respiratorischer Krankheiten (alle Ursachen)		
	Erkrankungszahl	Befallsrate	Verhältnis Geimpfte/Nichtgeimpfte
Geimpfte (1247)	82	6,6	1: 2,3
Nichtgeimpfte (4013)	616	15,4	(56% Reduktion der Fälle)

Sie wurde auf Sterilität und Sicherheit auf die gleiche Art geprüft wie der Poliomyelitisimpfstoff, nur mit der einen Ausnahme, daß keine Affeninkulationsversuche gemacht wurden. Auch bei dieser Impfung gab eine einmalige Injektion die gleichen Resultate wie eine zweimalige, protrahierte (Dosis: 1 cm³ i.m.). Allgemein trat keine nennenswerte Reaktion auf, höchstens leichte Schmerzen an der Injektionsstelle für 2-5 Minuten, die jedoch durch Erniedrigung der Formalinkonzentration vermindert werden konnten. Die Titerhöhe und die Schutzwirkung, erreicht durch Impfung oder durch natürliche Infektion, waren nicht zu unterscheiden.

Der größte Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit zwischen Geimpften und Nichtgeimpften trat in der Zeitspanne zwischen der 3. und 9. Woche auf. War der auslösende Erreger einer, der zur Gruppe der Adenoviren gehört, und wurde er in der Vaccine erfaßt, so war der Vaccineschutz um 70%. Dieses Resultat offenbart die Möglichkeit, in militärischen Schulen die Erkrankungen einzudämmen und die durch sie bedingte Störung des militärischen Trainings zu vermindern.

Huebner u. Mitarb. setzten bei Freiwilligen iatrogene Bindehautinfektionen mit Typ 3 (1955). Dabei stellten sie fest, daß bei den Geimpften und bei denen, die schon durch natürliche Infektion Antikörper in sich hatten, kein Unterschied in der Erkrankungsrate bestand. Bei den nichtgeimpften

Personen erkrankten 90%, bei den Geimpften nur 27%. Die Virusisolationsversuche nach vorhergegangener iatrogener Bindehautinfektion ergaben folgende Resultate: In 83% der Fälle von antikörperlosen Versuchspersonen gelang die Virusisolation aus den Bindehautabstrichen. Bei solchen mit Antikörper im Blut konnten nur 31% der Abstriche positiv bewertet werden. (Auch hier spielte es keine Rolle, ob die Antikörper durch Impfung oder natürlich erworben worden waren.)

Hilleman u. Mitarb. veröffentlichten 1958 neue Impfresultate einer *bivalenten Vaccine* (Typ 4 und 7), hergestellt durch die Firma Lederle, geprüft im *Fort Leonardwood (Mo.)* während des *Winters 1957*. So erkrankten an respiratorischer Erkrankung, gleich welcher Genese, von 2471 Geimpften 11%, von 5767 Nichtgeimpften 23%. Die *Vaccination* erzeugte einen *55%igen Rückgang aller respiratorischen Erkrankungen*. Von spezifischen Adenovirusinfektionen wurden bei der geimpften Gruppe 1,6%, bei der nicht-geimpften 16,6% erfaßt. Die *Reduktion der Adenoviruserkrankungen* betrug 90%.

d) *Schutz durch Impfung mit lebenden Virustypen der Adenovirusgruppe*. – Die bisherigen Versuche sind nach Hilleman noch nicht erfolgreich gewesen. Die Reaktionen waren zu stark, die Antikörperbildung nicht intensiver als mit inaktivierten Viren.

II. Impfungen in schweizerischen Rekrutenschulen 1958

Auf Antrag des Oberfeldarztes, Herrn Oberstbrigadier *H. Meuli*, und nach Genehmigung durch den Ausbildungschef wurden im Frühjahr 1958 in drei Rekrutenschulen jeweils bei der Hälfte des Bestandes die Schutzimpfung mit der von der Firma Parke-Davis zur Verfügung gestellten *fünfwertigen Vaccine*, enthaltend die Typen 1, 3, 4, 5 und 7 des Adenovirus, durchgeführt. Von jeder Schule wurden 50% der jungen Wehrmänner geimpft. Die übrigen dienten zur Kontrolle. Die Auswahl der zu impfenden Rekruten erfolgte nach Weisung der Abteilung für Sanität entsprechend dem statistischen Schema von *Linder*, um jede Regelmäßigkeit in der Wahl zu vermeiden.

a) *Art der Applikation*. – Die Impfung wurde *gleichzeitig* mit der ersten *Tetanusimpfung* subcutan am Oberarm verabreicht. Dabei wurde eine Nadel für zwei Spritzen verwendet. Zuerst wurde das Tetanusanatoxin gespritzt, dann die Spritze gewechselt und an einer leicht tieferen Stelle durch die gleiche Nadel *1 cm³ des Adenimpfstoffes* gegeben. Die Kontraindikationen waren für beide Impfungen dieselben. Die einzige Vorsicht verlangte der Gehalt des Adenovirusimpfstoffes an Penicillin und Streptomycin, denn es ist heute immer an die Möglichkeit einer Allergie auf Antibiotica zu denken. Der neue Impfstoff war mit einem Indikator versehen, um bei seinem Umschlag ins Gelbe anzuzeigen, daß er nicht mehr

zu gebrauchen war. Gleichzeitig wurde auch noch die Mantoux-Probe 1:1000 gemacht.

b) *Datum und Zeitpunkt der Impfung.* – In der Inf. RS 12 und in der Wafm. RS 101 wurde am 10. Tag der Rekrutenschule, am 20. Febr. 1958, in der San. RS 39 am 6. Tag, am 15. März 1958, geimpft (Impfzeit jeweils morgens 07,00). So fiel die Impfung der Schulen 12 und 101 in den Monat Februar, die Impfung der Schule 39 in den Monat März.

c) *Reaktionen auf den neuen Impfstoff.* – Bei allen 589 Männern, die total geimpft wurden, trat weder eine lokale noch eine generelle Reaktion nach der Impfung auf. Die Impfung wurde *überall ohne die geringsten Beschwerden ertragen.*

d) *Schutzwirkung der Impfung.* – Ueber die eigentliche Schutzwirkung der Impfung läßt sich nicht sehr viel sagen, denn in *allen drei Schulen* traten während ihrer 3–4monatigen Dauer *keine Adenoviruserkrankungen* auf. Dagegen traten in den drei RS, vor allem in der Inf. RS 12 und in der San. RS 39 in der 2. und 3. Woche *Grippeepidemien* auf, die aber in bezug auf Adenovirus negativ waren. In sämtlichen Rachenabstrichen, die von den Rekruten gemacht und an das Hygiene-Institut in Bern geschickt wurden, fand sich nur das *Grippe-A-Virus, Typ Asiatica*. In allen drei Schulen konnte kein einziges Mal ein Adenovirus gezüchtet werden. Es fand sich keine häufigere Grippeerkrankung bei den Geimpften und auch keine besondere Verlaufsform der Erkrankung. Es läßt sich nur feststellen, daß *durch die Impfung* erstens einmal *keine Reaktion*, und daß bei den Geimpften *gegenüber anderen Krankheiten* keine *Resistenzschwäche* aufgetreten ist. In der Wafm. RS besteht lediglich ein kleiner Unterschied, indem dort etwas mehr Geimpfte von der Grippe erfaßt wurden (Tab. 3).

Da in allen drei Schulen der Krankheitsverlauf und die klinischen Symptome übereinstimmten, werden weiter unten nur die Erkrankungen in der San. RS 39 genauer behandelt. Der Schularzt der Inf. RS 12 in Luziensteig glaubte festgestellt zu haben, daß die Krankheitsdauer bei den Geimpften eher etwas kürzer war als bei den Nichtgeimpften. Daraus läßt sich aber

Tabelle 3

	San. RS 39	Inf. RS 12	Wafm. RS 101
Total Erkrankte an			
Influenza A	142	124	54
Adenovirusgeimpfte . . .	43	55	30
Nichtgeimpfte	99	69	24

kein Schluß ziehen. Als Komplikationen der Grippe traten 18 *Pneumonien* auf, die eine Spitaleinweisung nötig machten, erstens zur Behandlung und zweitens zur genauen Abklärung. In der San. RS 39, die besonders stark von der Grippewelle getroffen war, traten neben den Pneumonien noch 4 *Grippeotitiden* auf, die sehr hartnäckig waren.

e) *Die serologischen Untersuchungen.* – Sämtliche serologischen Untersuchungen wurden durch das Hygiene-Institut Bern aus-

Tabelle 4
Antikörpertiter von 20 Rekruten der Infanterieschule 12, Chur, 1958

Nr.	Blutentnahme	Adenovirus- Impfung 20. 2. 58	Grippe in RS 12	Antikörpertiter		
				Adeno- virus	Influenza Typ A asiatica	
				Kom- plement- bindung	Kom- plement- bindung	Neutra- lisation
1	3. 6. 58	ja	ja	0	32	++
2	2. 4. 58	ja	ja	16	32	+++
	3. 6. 58			0		
3	3. 6. 58	ja	ja	0	0	+++
4	3. 6. 58	ja	ja	0	32	++
5	2. 4. 58	ja	ja	16	64	—
	3. 6. 58			0	0	++
6	3. 6. 58	ja	nein	0	0	+++
7	3. 6. 58	ja	nein	0	0	+++
8	3. 6. 58	ja	nein	0	32	++
9	3. 6. 58	ja	nein	0	32	++
10	3. 6. 58	nein	ja	0	32	++
11	2. 4. 58	nein	ja	0	64	+++
	3. 6. 58			0	32	+++
12	2. 4. 58	nein	ja	0	64	+++
	3. 6. 58			0	64	+++
13	2. 4. 58	nein	ja	0	32	+
	3. 6. 58			32	32	++
14	2. 4. 58	nein	ja	0	0	+++
	3. 6. 58			0	0	+++
15	3. 6. 58	nein	nein	0	0	+++
16	3. 6. 58	nein	nein	0	0	+++
17	3. 6. 58	nein	nein	16	32	++
18	3. 6. 58	nein	nein	16	32	++
19	3. 6. 58	nein	nein	64	16	+++
20	3. 6. 58	nein	nein	32	0	+++

geführt und standen unter der Kontrolle von Herrn Dr. Löffler, dem wir für seine Mitarbeit bestens danken. Untersucht wurde auf Adenovirus und auf Influenza A, Typ Asiatica, wobei vom ersteren auf den komplementbindenden Antikörper, bei der letzteren auf den komplementbindenden und auf den neutralisierenden Antikörper geprüft wurde. Die Resultate der einzelnen Tests sind folgende:

α) In der Wafm. RS 101 Worblauen wurden 6 Blutentnahmen 15 Tage nach der Impfung gemacht. Alle Geimpften zeigten einen positiven Titer (1:16–1:32). Ein Nichtgeimpfter hatte ebenfalls einen positiven Titer, der von einer früheren natürlichen Infektion herkommen mußte.

β) Tabelle 4 zeigt die Untersuchungsergebnisse der Infanterieschule 12 in Chur.

Nach 6 Wochen wurden nur 4 Sera kontrolliert, davon 2 mit positivem Titer. Nach 15 Wochen wurde bei allen 9 Untersuchten mit Impfung kein positiver komplementbindender Titer mehr gefunden. Bei einem Nichtgeimpften wurde bei der zweiten Kontrolle ein positiver Titer gefunden, der wiederum auf eine natürliche Infektion bezogen werden konnte. Auch in der amerikanischen Armee waren die Titerbestimmungen nach 15 Wochen alle negativ.

Die *komplementbindenden Antikörper sind bei einmaliger Vaccination mit 1 cm³ nach 3½ Monaten im Blut nicht mehr nachweisbar.*

γ) In Tabelle 5 sind die Resultate der Untersuchungen der San. RS 39 in Basel festgehalten. Von 10 Geimpften haben nach 11 Wochen noch 5 Adenovirusantikörper bis zu einem Titer von 1:64. Von 10 Nichtgeimpften haben 2 Adenovirusantikörper.

Gleichzeitig wurden sämtliche Seren noch auf Antikörper gegen Grippevirus Typ Asiatica untersucht, denn alle drei Epidemien, die in den erwähnten Schulen ausgebrochen waren, waren Influenzaepidemien. Die Resultate können aus den oben angeführten Tabellen herausgelesen werden.

Da in allen drei geimpften Schulen keine Adenovirusepidemie aufgetreten ist, läßt sich über die eigentliche Schutzwirkung der Vaccine nichts aussagen. Als *positives Resultat* geht aus diesen Impfungen und aus den Untersuchungen folgendes hervor:

1. Die einmalige *Impfung* mit der Adenovirusvaccine erzeugt weder eine lokale noch eine generelle Reaktion und wurde in allen Fällen *sehr gut ertragen*.

2. Die Impfung beeinflusst bzw. vermindert die *Resistenzfähigkeit* des menschlichen Körpers gegenüber anderen Infektionen *in keiner Art und Weise*.

3. Die Impfung erzeugt eindeutig einen *positiven Komplementbindungstiter* gegen das Adenovirusantigen von der 2. Woche bis gegen die 12. Woche.

Tabelle 5
Antikörpertiter von 20 Rekruten der Sanitäts-Rekrutenschule 39, Basel 1958

Nr.	Blutent- nahme	Adeno- virus- Impfung 15. 3. 58	Grippe in RS 39	Antikörpertiter		
				Adeno- virus	Influenza A	
				Kom- plement- bindung	Kom- plement- bindung	Hirst- Reaktion
1	23. 5. 58	ja	ja	8	0	64
2	23. 5. 58	ja	ja	0	32	32
3	23. 5. 58	ja	ja	64	16	128
4	23. 5. 58	ja	ja	32	64	64
5	23. 5. 58	ja	nein	0	64	128
6	23. 5. 58	ja	nein	32	0	32
7	23. 5. 58		nein	64	32	32
8	23. 5. 58	ja	nein	0	0	32
9	23. 5. 58	ja	nein	0	0	0
10	23. 5. 58	ja	nein	0	0	128
11	23. 5. 58	nein	ja	0	0	0
12	23. 5. 58	nein	ja	0	0	0
13	23. 5. 58	nein	ja	0	0	16
14	23. 5. 58	nein	ja	0	32	256
15	23. 5. 58	nein	ja	0	32	64
16	23. 5. 58	nein	nein	0	0	16
17	23. 5. 58	nein	nein	0	0	32
18	23. 5. 58	nein	nein	0	0	32
19	23. 5. 58	nein	nein	32	32	32
20	23. 5. 58	nein	nein	32	0	32

Weiter wurde gesehen, daß auch bei den Schweizer Rekruten, wie bei den amerikanischen, eine natürliche Durchseuchung vorkommt, die ebenfalls einen positiven Titer hinterläßt.

Diskussion

Für die Adenovirusinfektionen ist gleich wie für die Grippe zu sagen, daß die Häufigkeit je nach Epidemielage sehr verschieden ist. Die *Adenovirusinfektionen* machen laut amerikanischer Statistik 2–3% aller respiratorischen Erkrankungen aus, was einen niederen Prozentsatz bedeutet und eine Impfung der *Zivilbevölkerung* mit Adenovirenvaccine illusorisch macht. Anders verhält es sich in bezug

auf die *Rekrutenschulen*, in welchen junge Männer aus den verschiedensten Milieus während 3–4 Monaten eng zusammenleben müssen und dadurch die Ausbreitung von Adenovirusinfektionen äußerst gefördert wird. Werden die Schulen von Adenovirusinfektionen heimgesucht, so werden regelmäßig bis zu 60% des Bestandes erfaßt. Bei einem so hohen Prozentsatz von Erkrankungen hat die Impfung einen realen Wert und sollte durchgeführt werden. Sie kann sehr gut den anderen Impfungen beigelegt werden. Neue amerikanische Impfergebnisse (s. Seite 12, *Hilleman* u. Mitarb.) haben den Wert einer Vaccination in Rekrutenschulen bewiesen.

Abschließend läßt sich sagen, daß die *Impfung mit Adenovirusvaccine in den Rekrutenschulen* sich sicher lohnen wird; nicht nur, um die finanzielle Belastung der Militärversicherung zu verringern, sondern auch, um Rekruten vor Dienstausschlag oder gar Dienstentlassung zu bewahren.

Als *Indikation* für die Vaccination folgen wir den Grundlinien, welche *Ewans* im September 1958 im *New England Journal of Medicine* 259, 464 angegeben hat: *Generell indiziert* ist die Adenovirusvaccination bei jungen Erwachsenen im Militär, also bei Rekruten, und zwar gegen Typ 3, 4 und 7. Hier spart sie Geld, und Krankheitsausfall wird verhütet. Sonst ist die Vaccination bei Erwachsenen wegen zu geringen Infektionsindex und zu leichter Erkrankung nicht indiziert.

Indiziert nur für spezielle Risiken ist die Vaccination bei Kindern in Instituten, Winter- und Sommerlagern. Als allgemeine Prophylaxe ist sie bei Kindern, besonders bei Kleinkindern, nicht nötig, da hier die Adenovirusinfektion äußerst mild und oft ohne Krankheitssymptome verläuft.

Zusammenfassung. Nach einer Uebersicht über die Kenntnisse der 1953 entdeckten Adenovirusgruppe und die Herstellung und Erprobung von Adenovirusvaccinen in Amerika wird von Impfungen mit einem fünfwertigen Impfstoff (Typen 1, 3, 4, 5 und 7) in drei Rekrutenschulen der Schweizer Armee berichtet. Alle 589 Rekruten ertrugen die einmalige intramuskuläre Impfung ohne jegliche Reaktion. Adenoviruserkrankungen traten in diesen drei Rekrutenschulen keine auf, dagegen aber Grippeerkrankungen vom Typ Asiatica, die bei den Geimpften weder seltener noch häufiger vorkamen. Somit läßt sich über den Effekt der Vaccination auf Grund dieser Versuchsreihe kein Urteil fällen. An Hand der Komplementbindungsreaktion fand man 15 Tage nach der Impfung Antikörper gegen Adenovirus, die jedoch nach 3½ Monaten nicht mehr nachweisbar waren. Die polyvalente Adenovirus-

vaccination kann auf Grund epidemiologischer Erhebungen in Rekrutenschulen empfohlen werden.

Summary. In connection with a review on the present knowledge of infections by the Adenovirus group and the first trials of Adenovirus vaccine in USA, information is given about vaccinations with a fivevalent vaccine (types 1, 3, 4, 5 and 7) in three Swiss military units. The intramuscular vaccination (one injection of 1 cm³) showed no reaction whatever. As in the spring of 1958 no Adenovirus diseases occurred in any of these military schools, where half of the soldiers were vaccinated, no judgement can be formed about the clinical effect of the vaccination. Infections with influenza type asiatica occurred with the same frequency in vaccinated and control cases. Serological tests (complement fixation) proved antibodies 15 days after the vaccination, disappearing after 3½ months. Basing on epidemiological investigations Adenovirus vaccination can be recommended for young adults in military service and for children in camps, where a considerable number of diseases can be prevented. Otherwise this vaccination is not indicated because of the low index of infection and the mild course of the illness.

Andrewes, B. E., u. Mitarb.: Brit. med. J. **1956**/I, 1203. – *Balducci, D.*, *Zaiman, T. E.*, und *Tyrell, D. A. J.*: Brit. J. exp. Path. **37**, 205 (1956). – *Bell, J. A.*, *Hantover, J.*, *Huebner, R. J.*, und *Loosli, C. G.*: J. Amer. med. Ass. **161**, 1521 (1956). – *Bennet, F. M.*, *Law, B. B.*, *Hamilton, W.*, und *MacDonald, A.*: Lancet **1957**/II, 670. – *Breckhoff, E.*: Dtsch. med. Wschr. **81**, 1146 (1956). – *Curcio, F.*, *Rolli, G.*, *Philippi, P.*, und *Balducci, D.*: Sci. med. ital. **5**, 433 (1957). – *Evans, A. S.*, und *Morse, H.*: J. Amer. med. Ass. **162**, 1178 (1955). – *Glander, R. V.*, *Harnack, G. A.*, und *Lippelt, H.*: Dtsch. med. Wschr. **81**, 1147 (1956). – *Gsell, O.*: Schweiz. med. Wschr. **86**, 1050 (1956); Dtsch. med. Wschr. **82**, 401 (1957). – *Hilleman, M. R.*, und *Werner, J. H.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **85**, 183 (1954). – *Hilleman, M. R.*, *Stallones, R. A.*, *Gauld, R. L.*, *Warfield, M. S.*, und *Anderson, S. A.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **92**, 377 (1956); Amer. J. publ. Health **47**, 841 (1957). – *Hilleman, M. R.*, *Warfield, M. S.*, *Anderson, S. A.*, und *Werner, J. H.*: J. Amer. med. Ass. **163**, 4 (1957). – *Hilleman, M. R.*, *Hodges, R. E.*, *Warfield, M. S.*, und *Anderson S. A.*: J. clin. Intern. **36**, 1072 (1957). – *Hilleman, M. R.*: New York Academy of Sciences, Special public. Vol. 5, 405 (1957). – *Hilleman, M. R.*, *Greenberg, J. H.*, *Warfield, M. S.*, *Anderson, S. A.*, und *Glabeer, R.*: Arch. intern. Med. **102**, 428 (1958). – *Huebner, R. J.*, *Bell, J. A.*, *Rowe, W. P.*, *Ward, T. G.*, *Suskind, R. G.*, *Hartly, J. W.*, und *Pfaffenbarger, R. S.*: J. Amer. med. Ass. **159**, 986 (1955). – *Huebner, R. J.*, *Bell, J. A.*, und *Rowe, W. P.*: The New York Academy of Sciences, Special public. Vol. 5, 393 (1958). – *Jawetz, E.*, *Kimura, S. J.*, *Nicolas, A. N.*, *Thygeson, P.*, und *Hanna, L.*: J. Amer. med. Ass. **161**, 482 (1956). – *Jawetz, E.*, *Hanna, L.*, *Kimura, S. J.*, und *Thygeson, P.*: J. Amer. med. Ass. **162**, 240 (1957). – *Jordan, W. S.*, *Badger, G. F.*, *Curtiss, C.*, *Dingle, J. H.*, *Ginsberg, H. S.*, und *Gold, E.*: Amer. J. Hyg.

64, 336 (1956). – *Kendall, J. C., Riddle, R. W., Tuck, H. A., u. Mitarb.*: Brit. med. J. **1957**/II, 131. – *Löffler, H., Spengler, G. A., Riva, G., Stucki, P., und Mangold, R.*: Schweiz. med. Wschr. **86**, 967 (1956). – *MacDonald, J. C., Wilson, J. S., Thorburn, W. B., Holland, W. W., und Andrews, B. E.*: Brit. med. J. **1958**/II, 721. – *Mumme, C.*: Med. Klin. **1956**, 453. – *Ormsby, H. L.*: Canad. med. Ass. J. **73**, 864 (1955). – *Ormsby, H. L., Fowle, A. M. C., und Doane, F.*: Amer. J. Ophthal. **1957**, 17, April. – *Roden, A. T., Pareira, H. G., und Chaproniere, D. M.*: Lancet **1956**/II, 592. – *Sage, H. M., und Suie, T.*: Arch. Ophthal. (Chicago) **55**, 269 (1956). – *Sobel, G., Aronson, B., Aronson, S., und Walker, D.*: J. Dis. Child. **92**, 596 (1956). – *Sohier, R., und Beusimon, P.*: Presse méd. **8**, 169 (1956). – *Spengler, G. A., Riva, G., und Löffler, H.*: Helv. med. Acta **24**, 449 (1957). – *Stallones, R. A., Hilleman, M. R., Gauld, R. L., Warfield, M. S., und Anderson, S. A.*: J. Amer. med. Ass. **163**, 9 (1957). – *Tyrell, D. A. J., Balducci, D., und Zaiman, T. E.*: Lancet **1956**/II, 1326. – *Van der Veen, J., und Kok, G.*: Amer. J. Hyg. **64**, 336 (1957). – *Van Horne, G. S., Saslaw, S., Anderson, G. R., u. Mitarb.*: Arch. intern. Med. **99**, 70 (1957). – *Vivell, O., Deibel, R., Buhn, W. H., und Zintz, W. H.*: Dtsch. med. Wschr. **82**, 100 (1957); **83**, 834 (1958). – *Wiesmann, E.*: Schweiz. Z. allg. Path. Bakt. **21**, 935 (1958).

